

1. Kardiyolojik Hastalıklar ve Akciğer

Dr. Öğr. Üyesi Nur Aleyna YETKİN, Prof. Dr. Nuri TUTAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZET

Kardiyolojik ve pulmoner hastalıklar arasındaki ilişki, bu iki organ sisteminin kompleks etkileşimlerine dayanmaktadır. Akciğerler hem oksijenizasyonu hem ventilasyonu gerçekleştirirken, kalp de periferik dokulara oksijeni pompalayarak önemli bir ünitenin ayrılmaz ikilisi gibidirler. Kardiyovasküler patolojiler, hemodinamik değişiklikler ve oksijen perfüzyonunun azalmasıyla pulmoner fonksiyonları etkilemektedir. Öte yandan, pulmoner hastalıklar, sistemik inflamasyon ve hipoksemi yoluyla kardiyak fonksiyon ve yapıyı advers şekilde etkileyebilir. Bu iki yönlü ilişki, klinik pratikte ve hasta yönetiminde dikkatli bir değerlendirme ve bütünleşmiş bir yaklaşımı zorunlu kılar.

Bu bölüm; kardiyolojik ve akciğer hastalıkları arasındaki etkileşimleri, ortak risk faktörlerini, bu hastalıkların bulgularını incelemeyi ve hastalıkları güncel rehberler ışığında yönetmeyi amaçlamaktadır.

1. ORTAK RİSK FAKTÖRLERİ

Kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklar, etiyolojik ve patofizyolojik mekanizmalar açısından benzerlikler gösterir. Bu hastalıkların ortaya çıkışı ve progresyonu, genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerine bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Sigara kullanımı, kardiyovasküler ve pulmoner hastalıkların patogenezi açısından kritik bir faktördür. Sigara, sistemik inflamasyonu, oksidatif stresi artırır ve endotel disfonksiyonuna yol açar, bu da ateroskleroz ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi hastalıkların gelişimini tetikler (1,2).

Atmosferik partikül maddeler ve neredeyse tüm hava kirlenimci, kardiyopulmoner sistem üzerinde advers etkilere sahiptir (3). Hava kirliliği, kardiyovasküler hastalıkların insidansını ve mortalitesini artırırken, pulmoner fonksiyonları bozar ve hem KOAH hem astım prevalansını artırır (4).

Bireylerin kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklara yatkınlığının ayrıca genetik predispozisyonundan etkilendiği bilinmektedir. Genom genişliği ilişkilendirme çalışmaları, bu hastalıkların etiyolojisi ve patogenezi ile ilişkilendirilen spesifik genetik varyantları ve polimorfizmleri tanımlamıştır.

2. KAPAK HASTALIKLARINDA AKCİĞER

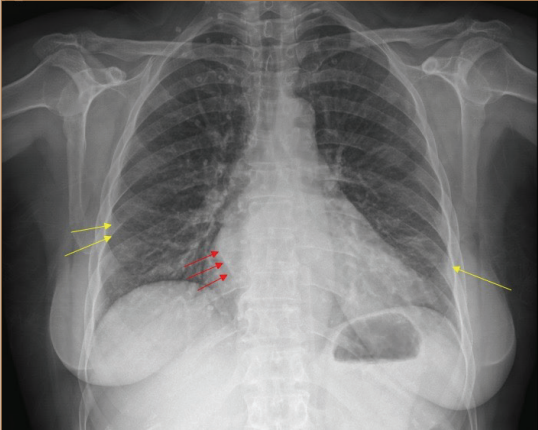
Mitral Darlık

Mitral darlık (MD) dünya genelinde önemli bir morbiditeye neden olan yaygın bir hastalıktır. MD, çoğunlukla romatizmal ateşi takip eden yaygın bir hastalıktır ve kalıcı inflamatuvar kapak hasarı ve hemodinamik hasarlanma sık romatizmal ateş atağı ile ilişkilidir (5). Vasküler hidrostatik basıncı artırarak ve pulmoner vasküler direnç artışıyla gelişen sekonder pulmoner hipertansiyon (PH) klinik tabloların oluşumunda temeli oluşturur. Pulmoner venöz basınçta artış, pulmoner venlerden bronşiyal

venöz sisteme ters kan akışına yol açar; bu durumda bronşiyal arterlerde konjesyona sebep olur. MD şiddetlendikçe efor dispnesi, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, egzersiz intoleransı, hemoptizi, genişleyen sol atriyumun rekürren laringeal sinire bası yapmasıyla ses kısıklığı (Ortner sendromu), ödem ve presenkop/senkop gelişebilir. Ayrıca, artan basınç vasküler rüptürlerle beraber pulmoner ve bronşiyal arterlerden kaynaklı hemoptiziye neden olur (6). MD'da sürekli basınç ve hacim artışına bağlı olarak sol atriyal genişleme nedeniyle atriyal fibrilasyonun yaygınlığı yüksektir (7).

Bu nedenle bu hastalar, tromboembolik olaylara ait bulgularla da karşımıza çıkabilmektedir. Angina pectoris karakterinde göğüs ağrısı, PH ve sağ ventrikül iskemisine ait olabilir. Akciğer grafisinde sol hilus, sol pulmoner arter ve dallarının genişlemesiyle görünürlüğünü kaybetmiştir. Sağ hilus genellikle görünür. Hilus genellikle çevre akciğerle ayırt edilemez şekilde birleşmiştir. Sol atriyum genişlemesi, kalbin sağ kenarında çift kontur, mitralizasyon, genişlemiş pulmoner arterler, akciğer stazına ait "geyik boynuzu görünümü", Kerley-B çizgileri, sağ ventrikül hipertrofisine ait büyüme izlenimi ve kapak kalsifikasyonu görülebilir (8). Aşırı darlık ve volüm yüklenmesi durumunda kardiyojenik akciğer ödemine ait bulgular da eklenebilir. Resim 1'de orta derece MD olan hastanın akciğer grafi görüntüsü verilmiştir.

Resim 1. Orta derece mitral darlığı olan bireyin postero-anterior akciğer grafisi. Sağ hilus belirginliğini korurken, sol hilus, çevre akciğer doku ile ayrımı yapılamamaktadır. Sol atrial dilatasyona bağlı kalbin sağ kenarında çift kontur görünümü izlenmektedir (kırmızı oklar). Kerley B çizgileri izlenmektedir (sarı oklar).



Mitral Yetersizliği

Mitral yetersizliği (MY), Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın kapak lezyonu olup, Avrupa'da cerrahi gerektiren ikinci en yaygın kapak lezyonudur (9). Pulmoner hipertansiyonun, mitral kapak hastalığının (MKH) ciddi bir komplikasyonu olduğu uzun süredir bilinmektedir. Bu hasta grubuyla klinik olarak akut ve kronik MY şeklinde karşılaşılabılır. Akut MY teşhisi sıklıkla gözden kaçırılır veya geciktirilir, çünkü klinik prezentasyonu kronik MY'li hastalardan önemli ölçüde farklıdır. Akut MY'nin yönetimi, kapak yetmezliği nedeni olan spesifik etyolojiye dayanır ve birçok hastada optimal tedavi yaklaşımı konusunda farklı görüşler bulunmaktadır (10).

Özellikle akut iskemiyeye sekonder MY'nin yönetimi, kronik iskemik MY ile karşılaştırıldığında kapak yetmezliği için farklı mekanizmalar nedeniyle zorlayıcıdır. Ayrıca, intraventriküler cihazlar tarafından tetiklenen iatrojenik MY, akut MY'nin yakın zamanda tanınan bir etiyolojisi olarak kabul edilmektedir. Ani kardiyovasküler dekompanseasyonla akut akciğer ödemi gelişimine neden olup, sol ventrikül atım volümünde belirgin ve ani azalma yaparak düşük debi, hipotansiyon ve şok tablosuyla erken cerrahi müdahale gerektiren klinik durumlara sebep olur. Kronik MY'de kaçak sol atrium ve sol ventrikül dilatasyonu ve ejeksiyon fraksiyonunda artışla kompanzasyon gerçekleşir. Başlangıçta asemptomatikken kapak patolojisi şiddetlenince volüm yükü nedeniyle sol kalp yetmezliğine (KY) ait bulgularla klinik prezentasyon gösterir. Akciğer grafisinde akut sol kalp yetmezliğine ait bulgularla belirgin pulmoner damarlar ve bilateral diffüz infiltrasyonlar görünür. Bu hasta grubunda kapağın yerleşimi nedeniyle patognomonik sayılabilecek sağ üst pulmoner venin çıkışına doğru yayılan sağ üst ödem bulgusu nadiren de olsa saptanabilir (11).

Aort Yetersizliği

Aort yetersizliği (AY) özellikle fizik muayene bulgularıyla tanıda hekimleri daha iyi yönlendirir. Diyastolde, sol ikinci interkostal boşluk ile sağ sternal sınırın hemen sağında daha iyi duyulan üfürümle anlaşılır. AY ile öncelikle sol ventriküler basınç artışı ve buna bağlı sırasıyla dilatasyon, hipertrofi, diyastolik ve sistolik disfonksiyon meydana gelir. İleri AY durumunda dilate sol kalp MY'ye neden olup akciğer ödemi kliniğine sebep olabilir. AY'de Aort darlığından daha az PH görülse de 8392 hastanın dahil edildiği yeni bir çalışmada, AY'li hastalarda %83,1 oranında hafif, orta veya şiddetli PH tespit edilmiştir (12).

Aort Darlığı

Artan yaşam beklentisi ve nüfusun yaşlanması ile aort darlığı (AD) artık en yaygın kapak hastalıklarından biri haline gelmiştir. Aort darlığının erken tanınması ve yönetimi son derece önemlidir, çünkü tedavi edilmemiş semptomatik ciddi hastalık ölümcül olabilir. Kritik aort kapak darlığının insidansı yaşla birlikte artmaktadır; 75-76 yaşlarındaki kişilerde %1-%2 iken, 85-86 yaşlarındaki kişilerde %6'ya yükselmektedir (13). Biküspit aort kapak, valfin temel anatomik daralması nedeniyle daha genç hastalarda AD'nin en yaygın nedenidir. AD'ye ait kardiyak oskültasyon bulgusu kreşendo-dekreşendo tarzda, sağ üst parasternal alanda en iyi duyulan ve boyuna yayılan sistolik ejeksiyon üfürümüdür. AD, artmış bir afterloada yol açar, bu da miyositlerin hipertrofinine ve reaktif yaygın interstisyel fibroza neden olur (14), kalp fonksiyonunu yıllarca sürdürür. Hafif kapak darlığında hastalar asemptomatik olup hastalık ilerledikçe presenkop/ senkop ve kalp yetmezliğine ait bulgularla gelebilmektedir. Sol ventriküler hipertrofi, miyokardiyal fibröz ve sonrasında diyastolik disfonksiyonla neticelenir ve semptomlar belirginleşmeye başlar. Sol ventrikül hipertrofinin derecesi, AD şiddeti ile zayıf bir şekilde ilişkilidir. Bunun yerine, cinsiyet, hipertrofi şekli ve hipertrofinin büyüklüğü hasta sonuçları ile en güçlü ilişkilendirilen faktörlerdir (15). Sol atriyum basınç artışından sonra sıklığı artan PH bulgularıyla da karşılaşılabılır. Akciğer grafisinde bulgular sol kalp yetmezliğine ait bulgular ve poststenotik aort dilatasyonu şeklinde olabilir. Transkateter aort kapak replasmanı teknolojilerinin gelişimi, geleneksel cerrahi prosedürlerin uygulanmadığı veya yüksek riskle ilişkilendirildiği hastalar için yeni umutlar oluşturmuştur (16).

3. SOL KALP YETMEZLİĞİ VE KARDİYOJENİK PULMONER ÖDEM

Pulmoner ödem, akciğerlerin alveolar duvarları ve alveolar boşluklarına aşırı sıvı birikimi anlamına gelen ve acil müdahale gerektirebilen bir durumdur. Pulmoner ödem, iki şekilde olabilir:

- Kardiyojenik (pulmoner damarlar ve interstisyumla ilişkili durum; Starling kuvvetlerinde bozukluk),
- Kardiyojenik olmayan (akciğer parankimi veya damarlarında doğrudan veya indirek hasarlanma sonucu).

Kalbin sol yükünü artıran her durum sol kalp yetmezliğine sebep olup, kardiyojenik akciğer ödeme neden olabilir. Pulmoner ödeme ve kalp yetmezliği

nedenleri Tablo 1'de verilmiştir (17,18). Akut kalp yetmezliği olan hastaların yaklaşık yarısı kronik kalp yetmezliği geçmişine sahiptir. Sol kalp yetmezliği (KY) tanımı son ESC kılavuzunda korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY, hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY ve azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY olmak üzere üç sınıfa ayrılmıştır (19). KY olan hastalarda fizik muayene, önemli prognostik bilgiler sağlayabilir ve aynı zamanda teşhis ve yönetimi yönlendirmek için kullanılır. Ortaya çıkan semptomlar arasında pulmoner konjesyon nedeniyle oluşan dispne, taşipne, alt ekstremitede ödem, ortopne, paroksizmal noktural dispne (PND), yorgunluk ve bendopne yer almaktadır. PND, hastayı uyandıran, genellikle uyku sonrası bir veya iki saat sonra ortaya çıkan ve dik pozisyonda rahatlamayan bir nefes darlığı hissidir. Kalp yetmezliğinin klinik bulguları, kardiyojenik pulmoner ödeme ait bulgular olabilir. Teşhiste öykü ve fizik muayene, laboratuvar testleri, ekokardiyografi ve akciğer grafisi yardımcı olabilir. Fizik muayenede; konfüze bilinç durumu, ajitasyon ve huzursuzluk belirtileri, aşırı terleme, soğuk ekstremiteler ve siyanoz saptanabilir. Hipertansiyon genellikle artmış endojen katekolamin seviyesi ve stress nedeniyle eşlik etmektedir, ancak hipotansif olarak da karşılaşılabılır. Soğuk ekstremiteler ve hipotansiyon kardiyojenik şokun bulgusu olabilir.

Tablo 1. Akut kalp yetmezliği ve/veya kardiyojenik pulmoner ödemin nedenleri.

Akut miyokard enfarktüsü/iskemi

- Sol ventrikül disfonksiyonu/yetmezliği
- Papiller kas disfonksiyonu
- Ventriküler septal rüptür

Akut gelişen kardiyomiyopati

Miyokardiyal kontüzyon

Hipertansif krizler

Tamponat

Yüksek ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon

Akut kapak disfonksiyonları

- Akut ağır aort yetmezliği
- Akut ağır mitral yetmezlik
- Overload veya yüksek kalp debisi ile kritik kapak işlev bozukluğu

Toksikasyon ve metabolik sebepler

- Yüksek doz beta blokör, kalsiyum kanal blokörleri
- Akrep sokması
- Feokromastoma

Sağ-sol şantlar

Akciğer oskültasyonunda tipik geç inspiriyum ralleri (ince raller) duyulur. Peribronşiyal ödem nedeniyle wheezing de saptanabilir (kardiyak astım).

Kardiyak muayenede S3 gallop bulunması, kardiyojenik ödeme nispeten özgül olabilir, ancak duyarlılığı düşüktür. Kalp yetmezliği ile uyumlu kalp üfürümlerinin odaklı muayenesi veya sağ kalp yetmezliği belirtilerinin tespiti etyoloji için önem arz eder.

Genellikle akut kardiyojenik pulmoner ödemin akciğer grafisindeki tipik görünümü, akciğerlerin santral bölgelerini işgal eden bilateral simetrik bir opaklıkla karakterizedir, bu da klasik “kelebek gölgesi”ne yol açar (Resim 2).

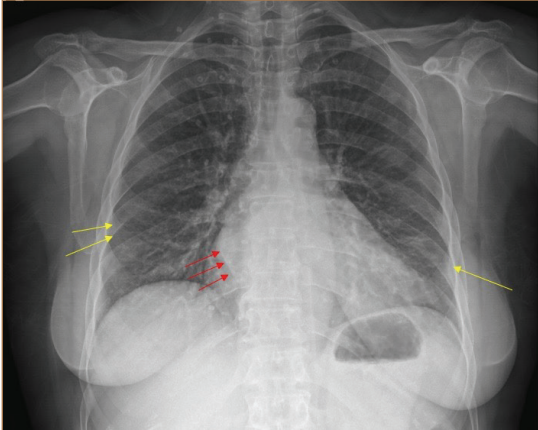
En tanınmış olanı bilateral pulmoner ödem olsa da, nadiren karşılaşılan unilateral pulmoner ödem (UPÖ) ciddi mitral yetmezliğin bulgusudur (11). Kardiyojenik pulmoner ödeme yapılmış 869 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, UPÖ %2,1 oranında saptanmış olup, bu vakaların %89’nun sağ tarafı pulmoner ödem olduğu bildirilmiştir (20). Yine aynı çalışmada UPÖ vakalarının tümünde ciddi mitral yetmezliği olduğu bildirilmiş en sık tutulumun %37,5 oranında üst lobda olduğu, orta-alt lob tutulum birlikteliği %25, sağ akciğerin tüm loblarının tutulumu %25 oranında izlenmiştir. UPÖ hasta grubunda daha fazla noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon kullanımı olup mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (20).

Pulmoner ödemin kardiyojenik mi nonkardiyojenik mi olduğunu ayırt etmede akciğer grafisi ve ultrasonografisi net olarak yeterli ayırım sağlamaz. Elekt-

rokardiyogram, etyolojiyi ayırt etmek için esansiyel bir incelemedir. Kombine kardiyak ve torasik ultrason, akut hipoksemik solunum yetmezliği ve yaygın göğüs radyografik anormallikleri olan hastalarda kardiyojenik ödemi nonkardiyojenik ödemden ayırmada yardımcı olabilir. Azalmış sol ventrikül fonksiyonu, artmış inferior vena kava (IVC) çap (> 23 mm) ve plevral efüzyon (> 20 mm), kardiyojenik ödemi düşündürülen bulgulardır (21). Hemitoraksın ultrasonla taranmasında B-çizgilerinin artmış sayısı, subplevral interlobüler artmış sıvıyı işaret eder. Ardışık yapılan akciğer ultrasonu ile, kardiyojenik ödemin şiddeti, iyileşme süreci ve prognozu değerlendirilebilmektedir (22).

Şüpheli miyokard infarktüsü veya iskemisi durumunda troponin seviyesinin ardışık takibi gerekebilir. Natriüretik peptitlerin plazma konsantrasyonları, KY bulguları olanlarda tanıyı desteklemek için önerilen ve rutinde sık kullanılan biyokimyasal belirteçlerdir. Ventriküler miyozitler tarafından salınan B-type natriüretik peptide (BNP) ve BNP’nin ayrışması sırasında oluşan N-terminal pro B-type natriüretik peptide (NT-ProBNP) seviyelerinin çok düşük olması KY tanısını dışlar ve çok yüksek değerlerde olması pulmoner ödemin kardiyojenik olduğunu destekler. Kardiyak sebeplerin dışında natriüretik peptitlerin yükselten sebepler Tablo 2’de verilmiştir (23). BNP için plazma konsantrasyonu < 35 pg/mL, NT-proBNP < 125 pg/mL veya mid-regional pro-atriyal natriüretik peptit (MR-proANP) için < 40 pmol/L, KY tanısını dışlamak için belirlenen cut-off değerlerdir. Ayrıca tanı için, prognostik bilgi sağlamak ve tedavi modaliteleri için serum üre elektrolitler, kreatinin, tam kan sayımı, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri gibi temel incelemeler önerilir (24).

Resim 2. Akut kardiyojenik akciğer ödemi olan hastaya ait akciğer grafisi. Kalp gölgesi büyümüş ve hilustan perifere doğru gölgesi silinmiş izlenmekte.



Tablo 2. Natriüretik peptit yüksekliği yapan nonkardiyak sebepler.

İskemik serebrovasküler olay
Karaciğer yetmezliği
Böbrek yetmezliği
Subaraknoid kanama
Ağır enfeksiyonlar, sepsis
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Anemi
Paraneoplastik sendromlar
Yanık
Metabolik ve hormon bozuklukları
Anemi

Var olan plevral efüzyonun transsuda olduğunu göstermek KY tanısını desteklese de etkili diürez sonrasında bu efüzyonun eksudaya dönüşebileceği unutulmamalıdır. Pulmoner arter kataterizasyonu ve pulmoner arter oklüzyon basıncı ölçümü sağkalımı etkilemediği için kullanım yaygınlığı azalmıştır. Bunun yerine yoğun bakımdaki hastalarda kardiyak indeks, stroke volüm varyasyonu, nabız basıncı varyasyonu, akciğer dışı volüm durumu değerlendirmesini sağlayan invaziv hemodinamik monitörizasyonların kullanımını artmıştır.

Pulmoner ödemde solunum iş yükü artmış ve akciğerin kompliyansı azalmıştır. Havayolları ve bronş çevresinde aşırı ödemden wheezing saptansa da esas beklenen restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğudur. İnterstiyel ödem ve alveoler-kapiller membranın geçirgenliğindeki artmış direnç nedeniyle diffüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma tespit edilir (25). DLCO'daki bu azalmanın KY'de uykuda solunum bozukluğuna katkısı olduğu düşünülmektedir. KY hastalarında uykuda solunum bozuklukları artmış sempatik aktivasyondan dolayı sağlıklı popülasyona göre daha sık izlenmektedir (26). Bu hasta grubunda özellikle görülen santral uyku apne sendromunun sıklığı %28-33 oranındadır ve artmış mortalite ile yakından ilişkilidir (27). Santral uyku apne aynı zamanda Cheyne-Stokes solunumu veya periyodik solunum olarak bilinmektedir. Arteriyel karbondioksit seviyelerinin dalgalanmasına yol açan hipoventilasyon ve hiperventilasyon periyotlarını sırayla içeren bir solunum paternidir. Buradaki mekanizma, unstabil bir solunum kontrol sistemi ve uzun dolaşım süresidir. Stabil KY olan 45 hastanın dahil edildiği çalışmada santral uyku apnesinin şiddetinin DLCO'nun azalması ve arteriyel O₂ seviyelerinin düşmesi ile arttığı gösterilmiştir (28).

Akut kardiyojenik pulmoner ödem hayatı tehdit eden, enfeksiyon, asidemi, renal yetmezlik gibi komorbiditeleri içerebilen ve hızlı müdahale gerektiren acil bir durumdur. Yeterli oksijenizasyonu sağlamak için ilk basamak oksijen tedavisidir. Serbest oksijen radikalleri oluşumu, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu, adsorpsiyon atelektazisi yapması nedeniyle hiperoksiden kaçınılması gerekmektedir.

Pulmoner ödeme bağlı solunum işi artar ve oksijen tüketimi 20 kata kadar artabilir. Bu durumda elli yıldan fazladır kullanılan pozitif basınçlı noninvaziv mekanik ventilasyon hayat kurtarıcıdır. Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), ek bir inspiratuar basınç desteği olmadan hava yolu açıklığını sağlamak için

sabit bir pozitif basınç uygular. Bilevel pozitif hava yolu basıncı (BPAP) ise inspiryumda ek basınç desteği ile tam bir solunumsal kas relaksasyonu sağlayabilir. Yirmidört çalışmadan 2664 katılımcının dahil edildiği Cochran analizinde kardiyojenik pulmoner ödem tedavisinde hem CPAP hem BPAP tedavisi standart tedaviye kıyasla ölüm ve entübasyon oranlarını azalttığı tespit edilmiştir (29).

Pulmoner ödemde yeterli oksijenizasyon sağlanırken bir yandan da diüretik tedaviler ivedilikle uygulanmalıdır. İntravenöz (IV) loop diüretiklerin erken başlatılması önerilir ve erken tedavi mortaliteyi azaltır. Diüretik tedavi, hastaneye yatmadan önce hastanın aldığı günlük oral dozun bir-iki katına denk gelen başlangıçta IV furosemid veya bumetanid veya torasemid gibi eşdeğer doz ile başlatılmalıdır. Loop diüretiklerin sürekli infüzyonu ve diüretik kombinasyon tedavileri son zamanlarda tercih edilmektedir. Diüretiklerin sürekli infüzyonunun belirsiz faydasına rağmen, sürekli infüzyonların aralıklı yüksek bolus enjeksiyonlara göre daha yüksek idrar çıkışı ve daha az ototoksisite sağladığını bulunmuştur (30). Eğer hasta oral diüretik kullanmıyorsa, başlangıç dozu olarak bolus 20-40 mg furosemid veya 10-20 mg IV torasemid kullanılabilir. Furosemid günde iki-üç kez bolus olarak veya sürekli infüzyon şeklinde verilebilir. Günlük tek doz bolus uygulamalar, sodyum tutma olasılığı nedeniyle önerilmez. Daha hızlı bir klinik yanıt elde etmek için sürekli infüzyon ile bir yükleme dozu kullanılması önerilir. Diüretik yanıtı, 2-6 saat sonra idrarın sodyum içeriğini ölçerek veya saatlik idrar çıkışını ölçerek değerlendirilebilir. Diüretik tedaviye yeterli yanıt iki saatte idrar sodyumunun > 50-70 mEq/L veya ilk altı saat içinde idrar çıkışının > 100-150 mL/saat olarak tanımlanmıştır. Yanıtın yetersiz olduğu durumlarda diüretik dozu iki katına çıkartılabilir. Tiazid, metolazon ve asetazolamid gibi diüretiklerin eklenmesi yakın elektrolit ve böbrek fonksiyon testlerinin takibi ile önerilmektedir. ESC 2021 kalp yetmezliği tanı ve tedavi kılavuzu 2023 yılında yenilenmiş; diüretik tedavinin yanında IV asetazolamid eklenebilse de verilerin yetersiz olduğu vurgulanmıştır. CLOROTIC çalışmasında, IV furosemid yanına günlük 25-100 mg hidroklorotiyazid eklenmesinin yeniden hastaneye yatış oranları, tüm nedenlere bağlı ölüm oranları ve hastanede kalış süreleri açısından anlamlı farklılıklara neden olmadığı gösterilmiştir. (31). Bu nedenle mevcut kılavuz güncellemesinde bu konuda herhangi bir öneri yapılmamıştır (19).

4. DRESSLER SENDROMU (POST MİYOKARD İNFARKTÜS SENDROMU)

Dressler sendromu, miyokard hasarlanmasından kısa bir süre sonra steril perikardit durumudur. Genellikle perikardiyal efüzyon, göğüs ağrısı ve yüksek inflamatuvar belirteçlerin dahil olduğu perikarditle karakterizedir. Kalp veya perikardium hasarından kaynaklanan sekonder perikarditin, perikardiyal efüzyonla birlikte olduğu veya olmadığı bir türüdür. Perikardiyal efüzyon eşlik etme sıklığı %80'dir. Çok yaygın olmayan bir durum olsa da miyokard infarktüsü veya kardiyak cerrahi sonrası > 2 hafta sonra devam eden halsizlik yorgunluk semptomu olan bireylerde düşünülmelidir. Net aydınlatılmayan patofizyolojide çeşitli mekanizmaların bir araya geldiği düşünülmektedir (32).

- Başlangıçta, kardiyak hasarlanma sonucu dokusal hasar immün sistemi aktive eder. Hasarlanmayla açığa çıkan hücrel ve moleküler sinyaller, otoimmüniteyi aktive eder.
- Hasarlanma sonrasında, miyokardla ilgili antijenler ve özellikle anti-aktin ve aktomyozin antikolların serumda bulunduğu gösterilmiştir (33). Bu antijenler ve antikolar immün kompleksler oluşturarak bir araya gelirler ve perikardiyal boşluğa, plevra veya akciğerlere yerleşebilirler. Bu immün komplekslerin birikimi, inflamatuvar yanıtın başlamasına katkıda bulunur. Bu durum, perikardite ve doku hasarının şiddetlenmesine yol açar.

Belirtiler genellikle kardiyak hasarlanmanın hemen ardından değil, daha geç bir dönemde başlar ve bu gecikme, immün yanıtın olgunlaşması ve immün komplekslerin birikmesi için zaman gerektiğini yansıtır. Daha genç yaş, B (-) kan grubuna sahip olma ve daha önce perikardit öyküsü olup bu nedenle prednizon tedavisi alan bireyler yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Kardinal semptomlar plöretik vasıfta göğüs ağrısı (>%80), ateş (%50-60) ve dispne (%50-60). Buna halsizlik, iştah kaybı, taşikardi ve artralji eşlik edebilir.

Şüphelenilen hastalarda KY'ni dışlamak ve perikardi inceleyip tamponata gidişatı değerlendirmek için yapılacak ilk inceleme ekokardiyografidir. Posterior perikardi değerlendirmek daha zor olduğu için kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapılabilir. Akciğer grafisinde hem perikardiyal hem plevral efüzyonun yansımaları olarak sinüslerin kapanmış olduğu ve kalp silüetinin büyüdüğü izlenebilir. Elektrokardiyografi (EKG), başlangıçta global ST segment yükselmesi ve T dalgası inversiyonu gibi perikardit

bulgularıyla uyumlu saptanacaktır. Myokardit şiddetlenirse ST yükselmeleri olabilir. Ayrıca, perikardiyal efüzyon miktarı fazlaysa elektriksel alternans (QRS'in vuruştan vuruşa amplitüd veya yönlülük değişimi) ve düşük voltajlı bir QRS saptanır. Laboratuvar testlerinde lökositoz ve akut faz reaktanlarında yükseklik saptanır. Mümkünse, perikardiyal sıvının hücre sayısı, kültürü, gram boyaması, sitolojisi, total protein ve trigliserit düzeyleri incelenmelidir (34).

Klinik spektrumu diğer perikarditlerde olduğu gibi değişken olup, rekürrens ve relapslar olabilmektedir. Tedavide öncelikle steroid dışı anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ve kolşisin yer alır. NSAİ kontrendikasyonu olan ya da dirençli olgularda steroidler ve immünoterapi kullanılabilir. (34).

5. PULMONER HİPERTANSİYON

Pulmoner hipertansiyon (PH) bir dizi akciğer, kardiyak veya sistemik durumlara bağlı oluşan, sağ kalp kateterizasyonu ile istirahat halinde 20 mmHg veya daha yüksek bir ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) varlığında tanımlanır. Pulmoner hipertansiyon, dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini, 65 yaşın üzerindeki bireylerin %10'unu ve kalp yetmezliği olan hastaların en az %50'sini etkiler (35). Başlangıç değerlendirmesi, uygun tedavi seçimini belirlemek için önem arz eder. PH, sıklıkla kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve sol kalp hastalığı gibi hastalıkların ilerlemesinin bir sonucu olup, tedavi genellikle primer hastalık odaklıdır. Daha nadir durumlarda, PH, kronik organize tromboembolilerden veya primer vaskülopatilerden kaynaklanabilir. Kronik trombüs varlığında cerrahi müdahale için değerlendirme gerçekleştirirken, vaskülopatilerde ileri tıbbi tedavilere yönelinir. Nedenlerine göre beş alt gruba ayrılır:

Grup 1: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH),

Grup 2: Sol kalp hastalığına bağlı PH,

Grup 3: Kronik akciğer hastalığına bağlı PH,

Grup 4: Kronik tromboembolik PH (KTEPH),

Grup 5: Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalara sahip PH.

PH güncel sınıflaması Tablo 3'te verilmiştir.

Pre-kapiller pulmoner hipertansiyonun tanımında pulmoner vasküler direnç (PVR) ve pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) dahil etmek, pulmoner vasküler hastalıktan (PVH) kaynaklanan yüksek PAB'ı sol kalp hastalığından, artmış pulmoner kan akışı veya artmış intratorasik basınçtan ayırtmak için gereklidir. Vücut yüzey alanı ve yaş ile değişse de PVR için

Tablo 3. Pulmoner hipertansiyonun (PH) güncellenmiş klinik sınıflandırılması.**1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)**

İdiyopatik PAH
 Vazoreaktivite testine yanıtız
 Vazoreaktivite testine akut yanıt verenler
 Kalıtsal PAH^a
 İlaç ve toksinlerin neden olduğu PAH^a
 Diğer hastalıklar ile ilişkili PAH
 Bağ Dokusu Hastalıkları
 HIV enfeksiyonu
 Portal Hipertansiyon
 Konjenital kalp hastalıkları
 Şistozomiyazis
 Belirgin venöz ve kapiller (PVOH/PKH) tutulum bulguları olan PAH
 Yenidoğanın kalıcı PH sendromu

2. Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı PH

Kalp yetmezliği:
 Korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu
 Düşük veya hafif düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu^b
 Kalp kapağı hastalıkları
 Kapiller sonrası PH'ye yol açan doğumsal ve edinsel kalp-damar hastalıkları

3. Hipoksi ve/veya Akciğer Hastalıklarına Bağlı PH

Obstrüktif akciğer hastalıkları veya amfizem
 Restriktif akciğer hastalıkları
 Karma restriktif ve obstrüktif bozukluk yapan diğer akciğer hastalıkları
 Hipoventilasyon sendromları
 Akciğer hastalığı olmaksızın var olan hipoksi (yüksek rakım gibi)
 Gelişimsel akciğer hastalıkları

4. Pulmoner Arter Tıkanmasına Bağlı PH

Kronik tromboembolik PH
 Pulmoner arteri tıkayan diğer hastalıklar^c

5. Mekanizması Net Bilinmeyen ve/veya Çok Faktörün Etkisi ile Olan PH

Hematolojik hastalıklar^d
 Sistemik hastalıklar^e
 Metabolik hastalıklar^f
 Diyalize giren veya girmeyen kronik böbrek yetmezliği
 Pulmoner tümör trombotik mikroanjyopati
 Fibrozan mediastinit

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, PVOH: Pulmoner veno-oklüzif hastalık, PKH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatosis.

^a: Kalıtsal PAH veya ilaç ve toksin ilişkili PAH hastalarında da vazoreaktivite testine akut yanıt olabilir.

^b: Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu: ≤ %40; hafif düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu: %41-49.

^c: Pulmoner arteri tıkayan diğer hastalıklar: Sarkomlar (yüksek veya intermediate grade anjiyosarkomlar), diğer malign tümörler (renal karsinom, uterin karsinom, testisin germ hücreli karsinomu), non-malign tümörler (uterin leiomyom gibi), bağ doku hastalığı dışı arteritler, konjenital pulmoner arter stenozisi ve hidatozis.

^d: Kalıtsal ve edinsel kronik hemolitik anemiler ve kronik myeloproliferatif hastalıklar.

^e: Sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz ve nörofilbramatoz tip 1' i içermektedir.

^f: Glikojen depo hastalıkları ve Gaucher hastalığını kapsamaktadır.

Tablo 4. Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımlaması.

	oPAB > 20 mmHg
Prekapiller PH	PKUB ≤ 15 mmHg
	PVR > 2 WU
	oPAP > 20 mmHg
İzole post-kapiller PH	PKUB > 15 mmHg
	PVR ≤ 2 WU
	mPAP > 20 mmHg
Kombine pre ve post kapiller PH	PKUB > 15 mmHg
	PVR > 2 WU
Egzersiz PH	Dinlenme ve egzersiz arasındaki oPAB/kardiyak out-put eğim farkının > 3 mmHg/L/dakika olması

üst sınır 2022 ESC/ERS kılavuzunda ~2 Wood ünite (WU) olarak güncellenmiştir (36,37). PH, hemodinamik olarak farklı durumlarla değerlendirilir (Tablo 4). Grup 1, 3, 4 ve grup 5'in bazı hastalıkları prekapiller PH nedenidir. Grup 2 PH, izole post kapiller veya kombine pre ve post kapiller PH olabilir.

PH olmasına rağmen, bazı bireylerde PVR (≤ 2 WU) ve PKUB (≤ 15 mmHg) düşük seyredir. Bu hastalarda artmış pulmoner kan akımı mevcuttur, ancak pre- veya post-kapiller PH kriterlerini tamamen sağlamamaktadırlar. Bu hemodinamik durum "sınıflandırılmayan PH" olarak açıklanır. Bu grup hastalar, konjenital kalp hastalığı, karaciğer hastalığı, havayolu hastalığı, akciğer hastalığı veya hipertiroidizm gibi oPAB artışını açıklayacak bir hastalıkla karşımıza çıkabilir. Bu gruptaki hastaların takibi önerilmektedir (37).

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH) hastalar, diğer pre-kapiller pulmoner hipertansiyon nedenlerinin (örneğin KTEPH ve akciğer hastalığı ile ilişkilendirilen PH gibi) bulunmadığı durumlarda prekapiller PH ile hemodinamik olarak tanımlanırlar. PAH hastalarında %50-60 oranında idyopatik PAH (İPAH) alt grubu görülmektedir. Bağ doku hastalığı ile ilişkili PAH, konjenital kalp hastalıkları ve portopulmoner hipertansiyon sırasıyla diğer sık alt gruplardır. Daha az sıklıkta görülen ilaç ve toksin ilişkili PAH'ta ilişkisi kesin kanıtlanmış ilaçlar; amfetamin, metamfetamin ve dasatinibdir. İPAH olan hastalarla karşılaştırıldığında, metamfetaminle ilişkili PAH olan hastaların daha fazla hemodinamik instabilite gösterdiği ve yüksek mortalitelere sahip olduğu gösterilmiştir (38). İlaç-toksin ilişkili PAH, açıklanama-

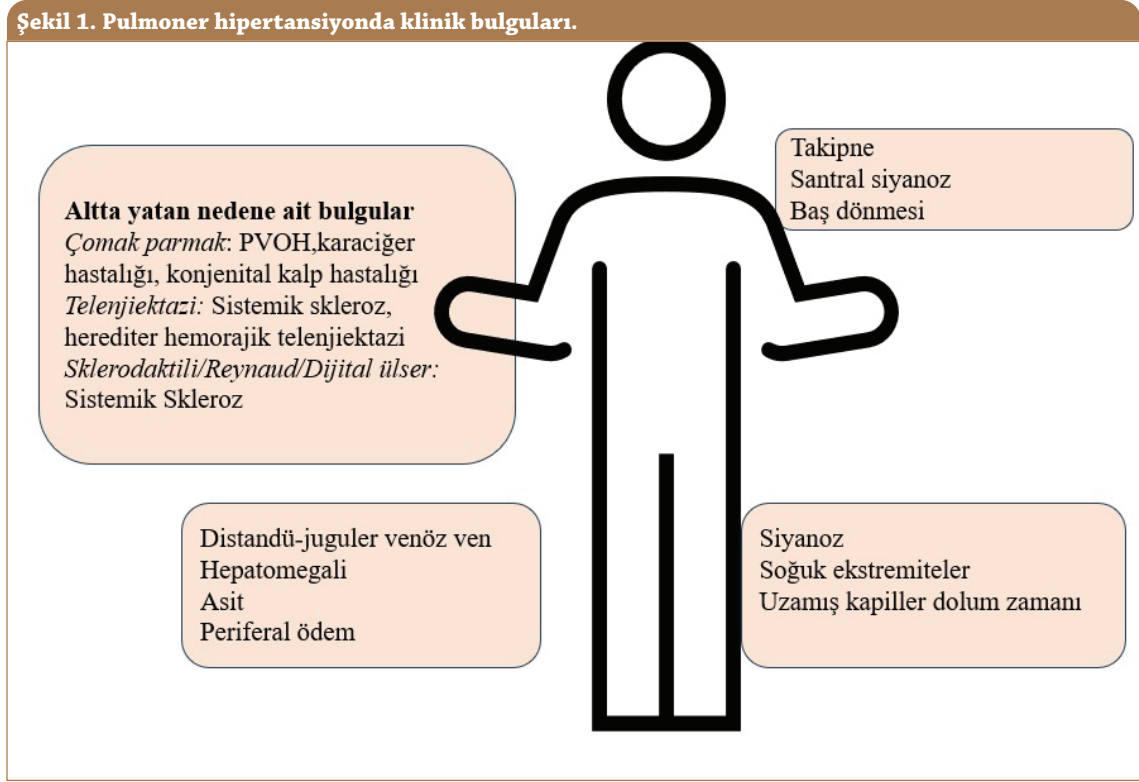
yan egzersiz dispnesi ve PH'nin diğer semptomları olan hastalarda ayırıcı tanıda akılda bulundurulması gereken durumdur.

PH hastaları için yeterli tanısal ve prognostik değer sağlayan tek bir veri/durum yoktur. Bu nedenle düzenli aralıklarla çoklu değişkenlerin kapsamlı değerlendirilmesinin uzman PH merkezlerinde yapılması tavsiye edilmektedir. Hastaların semptomları, egzersiz dispnesi, yorgunluk, bendopne, çarpıntı, hemoptizi, egzersizle karında şişlik ve senkop olabilmektedir. Fizik muayeneye ait bulgular Şekil 1'de gösterilmiştir.

EKG anormallikleri, şüphelenilen hastada önemli bilgiler sunabilir, aritmi ve sol kalp hastalığının bulgularını yansıtabilir. Klinik şüpheli hastalarda sağ eksen sapması, PH için yüksek prediktif değere sahiptir. Normal bir EKG, PH'nin varlığını dışlamazken normal bir EKG, normal biyobelirteçler (BNP/NT-proBNP) ile bir araya geldiğinde, şüpheli PH veya PH riski taşıyan hastalarda PH olasılığı düşüktür. Akciğer grafisinin normal olması tanıyı dışlamazken, sağ kalp büyümesine ait bulgular saptanabilir. Özellikle grup 3 hastalarda etyolojiye ait bulgular gösterebilir. Solunum fonksiyon testleri (SFT) ve arteriyel kan gazı (AKG) PH grupları arasındaki farkın analizi, komorbid durumları ve hastalık şiddetini değerlendirmek için gereklidir. Şüpheli PH hastalarının başlangıç değerlendirmesi için, zorlu spirometrik ölçümler, vücut pletismografisi, DLCO ve AKG olmazsa olmaz denebilir. SFT'de hafiften ağıra obstrüktif, restriktif veya miks tipte bozukluk saptanabilir. DLCO'da PAH hastalarında hafif de olsa azalma beklenir, ancak nadiren normal de izlenebilir. Normal SFT varlığında ciddi bir şekilde azalmış DLCO ($< \%45$) varsa sistemik skleroz (SSc) ile ilişkili PAH, PVOH'da ve grup 3 ile ilişkilendirilen PH ve bazı PAH tiplerini öncelikle düşünmek gerekir (38). DLCO düşüklüğü PH için kötü prognostik belirteçlerdendir (39). Altı dakika yürüme testi (6DYT) veya kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) gibi en az bir egzersiz kapasitesi ölçümü, PAH hastalarının düzenli değerlendirilmesinin bir parçası olarak yapılmalıdır. KPET, egzersiz intoleransına yol açan temel patofizyolojik mekanizmaları değerlendirmek için kullanışlıdır. 6DYT ile ölçülen mesafe hastalık prognozu ve tedavi seyrinde kullanılan basit ve yaygın kullanılan yöntemdir. Ancak tüm hastalar geçerli tek bir eşik değeri yoktur. Bir yıllık mortalite ve bir yıllık sağkalım için en iyi mutlak eşik değerlerinin sırasıyla 165 m ve 440 m olduğu gösterilmiştir (40).

Ekokardiyografi (EKO), PH için önemli bir tanı aracıdır. Sol kalp yetmezliği ve konjenital kalp hastalıkları

Şekil 1. Pulmoner hipertansiyonda klinik bulguları.



açısından önemli veriler sunar. Ancak sadece EKO, PH tanısı için yeterli değildir, sağ kalp kateterizasyonu gerekir. KTEPH düşünülen bir hastada ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi yapıp perfüze olmayan segmentleri göstermek tanıda değerlidir. KTEPH tanısı konulmasında ya da dışlanmasında V/Q sintigrafisi %90-100 sensitivite ve %94-100 spesifiteye sahiptir. Modifiye PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) kriterlerine göre V/Q sintigrafisi normal veya düşük olasılıklı bulgular içerenlerde KTEPH %90-100 sensitivite ve %94-100 spesifite ile ekarte edilebilir (41).

Bilgisayarlı toraks tomografisi (BT) özellikle hem grup 3 hem de grup 4 PH için önemli bir tanı yöntemidir. Ayrıca, pulmoner arteriovenöz malformasyonlar (AVM), pulmoner kapiller hemanjiyomatosis (PKH) ve pulmoner venooklüziv hastalık (PVOH)'ların ayırıcı tanısında önemli yer tutar. PH'da pulmoner arter ve dallarındaki genişlemeler BT ile gösterilebilir. Aynı zamanda pulmoner arterde oklüzyon yapabilecek herhangi bir durumun tespitini de sağlayacaktır. Hastalığın ileri evrelerinde sağ ventrikül genişleyip hipertrofiye olurken interventriküler septumda düzleşme ve sağ ventrikül/sol ventrikül oranının artması izlenebilir. Sağ ventrikül serbest duvar kalınlığı ≥ 6 mm olması PH tanısını destekleyici bir bulgudur (42).

Bu hastalarda laboratuvar testlerinden tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer testleri, HIV ve hepatit markerları, BNP, D-Dimer ölçümleri, ANA (anti-nükleer antikorlar), anti-sentromer antikorları ve anti-Ro antikorlarını içeren immünolojik testlerin yapılması önerilmektedir. KTEPH hastalarında antifosfolipit sendrom için biyolojik markerların çalışılması gerekir.

Karaciğer hastalığından şüphe duyulan hasta grubu için abdominal ultrasonun faydası olacaktır.

Sağ kalp kateterizasyonu (SKK), hemodinamiyi değerlendirmede altın standarttır. Pulmoner hipertansiyon tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluğun şiddetini değerlendirmek ve seçilmiş hastalarda vazoreaktivite testi yapmak için zorunludur. SKK, prekapiller ve post kapiller ayırımını yapmak için ve PAH spesifik tedavi almaması gereken hastaların ayırımında da en önemli basamaktır.

2022 ESC/ERS PH tanı ve tedavi kılavuzu, tanı sırasında prognoz tayini ve risk sınıflandırması için, hastalık tipi, Dünya sağlık örgütü Fonksiyonel sınıflaması /DSÖ-FS), 6DYT, BNP/NT-proBNP ve hemodinamiye vurgu yapmıştır. Rehber birçok faktörün dikkate alındığı üç katmanlı risk sınıflama modelinin kullanımını önermektedir. Takip aşamasında ise risk sınıflandırması için hastaların düşük, orta-düşük, orta-yüksek ve yüksek olarak kategorize edildiği dört

katmanlı model bir önermektedir. Dört katmanlı risk değerlendirmesi yapılırken sağ kalp görüntülemesi ve hemodinamik değişkenlerin gerekirse yeniden gözden geçirilmesi gerektiğine vurgu yapılmaktadır (37).

Grup 1 hastalarda PAH spesifik ajanlar tedavide kullanılırken, diğer gruplarda altta yatan hastalıkların tedavisi önerilir. KTEPH'de ise uygun hastalarda tedavi cerrahi ile tromboendarterektomi yapılmaktadır. Cerrahi uygun olmayanlarda ve cerrahi sonrası ömür boyu antikoagülasyon önerilir. KTEPH'de vitamin K antagonisti (VKA) ve yeni oral antikoagülanları (YOAK) kıyaslayan çalışmada YOAK alanlarda daha yüksek tekrarlayan venöz tromboemboli oranları gösterilmiştir (43).

PAH hastalarında tedavi ve takipte hedef; egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi, RV fonksiyonunu iyileştirmek ve hastayı düşük risk grubunda tutmaktır. DSÖ FS-2 ye getirilmesi ya da o düzeyde tutulması, 6DYT'nde > 440 m eşik değerinin üzerinde tutulmaya çalışılması hedef olarak belirlenmelidir. Hastaların enfeksiyonlardan korunması için takipleri sırasında influenza, pnömokok ve SARS-CoV-2 aşılı yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Siasos G, Tsigkou V, Kokkou E, et al. Smoking and atherosclerosis: Mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Current Medicinal Chemistry* 2014; 21: 3936-48.
2. Fu YS, Kang N, Yu Y, et al. Polyphenols, flavonoids and inflammasomes: The role of cigarette smoke in COPD. *European respiratory review: An official journal of the European Respiratory Society* 2022; 31: 164.
3. Miller MR, Newby DE. Air pollution and cardiovascular disease: Car sick. *Cardiovascular Research* 2020; 116: 279-94.
4. Guan WJ, Zheng XY, Chung KF, Zhong NS. Impact of air pollution on the burden of chronic respiratory diseases in China: Time for urgent action. *Lancet (London, England)* 2016; 388: 1939-51.
5. Chandrashekar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet (London, England)* 2009; 374: 1271-83.
6. Hashemi F, Rezaitalab F, Jalalyazdi M. Massive hemoptysis in a pregnant woman: the first rare presentation of mitral valve stenosis. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace.* 2020; 90 (2).
7. Lung B, Leenhardt A, Extramiana F. Management of atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral stenosis. *Heart (British Cardiac Society)* 2018; 104: 1062-8.
8. Short D. Radiology of the lung in severe mitral stenosis. *British Heart Journal* 1955; 17: 33.
9. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet (London, England)* 2006; 368: 1005-11.
10. Watanabe N. Acute mitral regurgitation. *Heart (British Cardiac Society)* 2019; 105: 671-7.
11. Schnyder PA, Sarraj AM, Duvoisin BE, Kapenberger L, Landry MJ. Pulmonary edema associated with mitral regurgitation: Prevalence of predominant involvement of the right upper lobe. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 33-6.
12. Ratwatte S, Playford D, Stewart S, Strange G, Celermajer DS. Prevalence of pulmonary hypertension in aortic regurgitation and its influence on outcomes. *Heart (British Cardiac Society)* 2023; 109: 1310-8.
13. Lung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231-43.
14. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102: 470-9.
15. Petrov G, Dworatzek E, Schulze TM, et al. Maladaptive remodeling is associated with impaired survival in women but not in men after aortic valve replacement. *JACC Cardiovascular imaging* 2014; 7: 1073-80.
16. Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc* 2018; 93: 488-508.
17. Iqbal MA, Gupta M. Cardiogenic Pulmonary Edema. [Updated 2023 Apr 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544260/>
18. Ingbar DH. Cardiogenic pulmonary edema: Mechanisms and treatment - an intensivist's view. *Current Opinion in Critical Care* 2019; 25: 371-8.
19. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2023; 44: 3627-39.
20. Attias D, Mansencal N, Auwert B, et al. Prevalence, characteristics, and outcomes of patients presenting with cardiogenic unilateral pulmonary edema. *Circulation* 2010; 122: 1109-15.
21. Ricci F, Aquilani R, Radico F, et al. Role and importance of ultrasound lung comets in acute cardiac care. *European heart journal. Acute Cardiovascular Care* 2015; 4: 103-12.
22. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: A systematic review. *European Journal of Heart Failure* 2017; 19: 1154-63.
23. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *Journal of Cardiology* 2011; 57: 131-40.
24. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure* 2022; 24: 4-131.
25. Izadi S, Esmaili S, Emami S, et al. Association between DLCO index and the severity of heart failure: a cross-sectional study. *Acta Cardiologica* 2023; 78: 250-5.

26. Nanjo S, Yamashiro Y, Fujimoto S, et al. Evaluation of sympathetic activity by ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dilated cardiomyopathy patients with sleep breathing disorder. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2009; 73: 686-90.
27. Kee K, Naughton MT. Heart failure and sleep-disordered breathing: Mechanisms, consequences and treatment. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2009;15: 565-70.
28. Szollosi I, Thompson BR, Krum H, Kaye DM, Naughton MT. Impaired pulmonary diffusing capacity and hypoxia in heart failure correlates with central sleep apnea severity. *Chest* 2008; 134: 67-72.
29. Berbenetz N, Wang Y, Brown J, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; 4: Cd005351.
30. Triposkiadis FK, Butler J, Karayannis G, et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: The Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial. *International Journal of Cardiology* 2014; 172: 115-21.
31. Trulls JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *European Heart Journal* 2023; 44: 411-21.
32. Engle MA, Zabriskie JB, Senterfit LB. Heart-reactive antibody, viral illness, and the postpericardiotomy syndrome. Correlates of a triple-blind, prospective study. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 1976; 87: 147-60.
33. Leib AD, Foris LA, Nguyen T, et al. Dressler Syndrome. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441988/>
34. Imazio M, Battaglia A, Gaido L, Gaita F. Recurrent pericarditis. *La Revue de Medecine Interne* 2017; 38: 307-11.
35. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 306-22.
36. Maron BA, Brittain EL, Hess E, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: A retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8: 873-84.
37. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2022; 43: 3618-731.
38. Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, et al. Features and Outcomes of Methamphetamine-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018; 197: 788-800.
39. Olsson KM, Fuge J, Meyer K, Welte T, Hoeper MM. More on idiopathic pulmonary arterial hypertension with a low diffusing capacity. *The European Respiratory Journal* 2017;50 (2).
40. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2018; 107: 460-70.
41. Hadei SK, Alvandi M, Ramezani M, Aloosh O, Shaghghi Z, Moradi A. Applying Wells score to inconclusive perfusion only modified PIOPED II (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II) readings in order to optimize the lung scintigraphy diagnostic yield in acute pulmonary embolism detection. *Annals of Nuclear Medicine* 2020; 34: 521-6.
42. Iyer AS, Wells JM, Vishin S, Bhatt SP, Wille KM, Dransfield MT. CT scan-measured pulmonary artery to aorta ratio and echocardiography for detecting pulmonary hypertension in severe COPD. *Chest* 2014; 145: 824-32.
43. Humbert M, Simonneau G, Pittrow D, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation: The official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2022; 41: 716-21.